

ZOLPIDENTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat 10 PCH, filmomhulde tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Hulpstof met bekend effect: 90,40 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

De tablet is wit, ovaal, biconvex, filmomhuld, met een breukstreep aan beide kanten en de inscriptie "ZIM" en "10" aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn alleen geïndiceerd indien de stoornis ernstig is, invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van deze stoornis extreem lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot twee weken, met een maximum van 4 weken, inclusief de periode van uitsluipen. De periode van uitsluipen dient te worden aangepast aan de patiënt.

In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelduur noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na reëvaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De dosering moet in één keer worden ingenomen en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend.

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 2

Volwassenen

De aanbevolen dagelijkse dosering voor volwassenen bedraagt 10 mg en moet onmiddellijk voor het slapengaan worden ingenomen. De laagste werkzame dagelijkse dosis zolpidem moet worden gebruikt en deze mag niet meer dan 10 mg bedragen.

Ouderen

Bij oudere of verzwakte patiënten, die extra gevoelig kunnen zijn voor de werking van zolpidem wordt een dosis van 5 mg aanbevolen. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische respons onvoldoende is en het medicijn goed verdragen wordt. Voor alle patiënten geldt dat een dosering van 10 mg per dag niet overschreden dient te worden.

Leverinsufficiëntie

Ernstige leverinsufficiëntie

Zolpidem is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, aangezien het kan bijdragen aan encefalopathie (zie rubriek 4.3).

Lichte tot matige leverinsufficiëntie

Aangezien de klaring en het metabolisme van zolpidemtartraat verminderd zijn bij leverinsufficiëntie, wordt een dosis van 5 mg aanbevolen, met bijzondere voorzichtigheid bij oudere patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) mag de dosering alleen worden verhoogd tot 10 mg wanneer de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. De totale dosis zolpidem mag bij geen enkele patiënt hoger zijn dan 10 mg.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van zolpidem wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, vanwege gebrek aan gegevens die gebruik in deze leeftijdsgroep ondersteunen. De beschikbare gegevens van placebo-gecontroleerde studies worden weergegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit middel dient te worden ingenomen met vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Slaap-apneusyndroom.

Eerder bekend complex slaapedrag na het gebruik van zolpidem, zie rubriek 4.4.

Myasthenia gravis.

Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.

Kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Algemeen

De oorzaak van slapeloosheid dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld. Onderliggende aandoeningen dienen behandeld te worden voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het niet aanslaan van de behandeling van slapeloosheid na een behandelingsduur van 7-14 dagen kan duiden op het aanwezig zijn van een psychische of lichamelijke aandoening die beoordeeld dient te worden.

Algemene informatie met betrekking tot effecten die waargenomen zijn na toediening van benzodiazepinen of andere slaapmiddelen en waarmee de arts rekening dient te houden, wordt hieronder beschreven.

Tolerantie

Een vermindering van de hypnotische effecten van kortwerkende benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen kan optreden na herhaald gebruik gedurende enkele weken.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kan aanleiding geven tot het ontstaan van misbruik en/of fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosering en de behandelduur. Het is ook groter bij patiënten met psychische stoornissen en/of alcohol-, middelen- of drugsmisbruik in de anamnese. Deze patiënten dienen goed te worden gemonitord wanneer ze benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen gebruiken.

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties, delirium of epileptische aanvallen.

Reboundslapeloosheid

Na het staken van de behandeling met een slaapmiddel kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof, in versterkte mate terugkeren. Het kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de kans op het optreden van "rebound"-fenomenen, zodat ongerustheid over zulke symptomen wordt verminderd indien deze zich na het beëindigen van de behandeling met het middel zouden voordoen.

Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval, met name wanneer de dosering hoog is.

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals "slaaprijden", bereiden en eten van voedsel, het voeren van telefoongesprekken of het hebben van seks, met geheugenverlies voor deze gebeurtenissen, is gemeld bij patiënten die zolpidem hebben ingenomen en niet volledig wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden bij het eerste gebruik of elk volgend gebruik van zolpidem. Het gebruik van alcohol en andere CZS-suppressiva met zolpidem lijkt het risico op dit soort gedrag te vergroten, net als zolpidem in hogere doseringen dan de maximaal aanbevolen dosis. Stopzetting van zolpidem moet sterk worden overwogen bij patiënten die dergelijk gedrag melden, vanwege het risico voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3).

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere sedativa/hypnotica heeft zolpidem centraal (CZS) suppressieve effecten.

Het risico op verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid, is verhoogd wanneer:

- zolpidem wordt ingenomen minder dan 8 uur voordat activiteiten worden uitgevoerd waarbij men mentaal alert moet zijn (zie rubriek 4.7)
- een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt ingenomen
- zolpidem gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het CZS onderdrukken of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zolpidem verhogen, of met alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5).

Zolpidem moet in één keer worden ingenomen onmiddellijk voor het slapengaan en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend.

Behandelduur

De behandelduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar mag niet langer dan 4 weken duren, inclusief de periode van afbouwen. Een verlenging van deze periode mag niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte behandelduur.

Amnesie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kunnen leiden tot anterograde amnesie. Dit komt meestal enkele uren na inname van het middel voor. Om dit risico te verminderen dienen patiënten zich ervan te verzekeren dat zij 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Psychische en "paradoxe" reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen is bekend dat de volgende reacties zich kunnen voordoen: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, slaapwandelen, ongepast gedrag, verergerde slapeloosheid, delirium en andere ongunstige gedragseffecten. Indien deze voorkomen dient gebruik

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 5

van het middel gestaakt te worden. De kans op deze reacties is groter bij ouderen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdige gebruik van Zolpidemtartraat PCH en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Zolpidemtartraat PCH, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Zolpidemtartraat PCH, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Ernstige verwondingen

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen kan zolpidem slaperigheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken. Dit kan leiden tot vallen en met als mogelijk gevolg ernstige verwondingen, zie ook rubriek 4.8.

Patiënten met verlengd QT-syndroom

Een *in vitro* elektrofysiologisch hartonderzoek liet zien dat zolpidem, onder experimentele omstandigheden met pluripotente stamcellen en in een zeer hoge concentratie, de hERG-gerelateerde kaliumstromen kan verlagen. Het mogelijke gevolg voor patiënten met aangeboren verlengd QT-syndroom is onbekend. Daarom moet bij patiënten met bekend aangeboren verlengd QT-syndroom uit voorzorg de voordelen en de risico's van behandeling met zolpidem zorgvuldig worden overwogen.

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen of verzwakte patiënten

Deze patiënten dienen een lagere dosering te ontvangen; zie aanbevolen dosering (rubriek 4.2). Vanwege het spierverslappende effect bestaat er vooral bij oudere patiënten wanneer ze 's nachts opstaan een risico op vallen en derhalve op letsel.

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Hoewel een aanpassing in de dosering niet noodzakelijk is, dient voorzichtigheid betracht te worden.

Chronische respiratoire insufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven, aangezien benzodiazepinen aantoonbaar het ademhalingscentrum kunnen remmen. Er dient ook rekening gehouden te worden met het feit dat angst en opwinding beschreven zijn als symptomen van gedecompenseerde respiratoire insufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien ze het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

Lichte tot matige leverfunctiestoornis/insufficiëntie – zie dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Psychotische aandoening

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling.

Depressie en suicidaliteit

Uit verschillende epidemiologische onderzoeken blijkt een toegenomen incidentie van suïcidale ideatie, suïcidepogingen en suïcide bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld werden met benzodiazepines of andere hypnotica waaronder zolpidem. Een causaal verband kon echter niet aangetoond worden.

Ondanks het feit dat er geen relevante klinische, farmacokinetische en farmacodynamische interacties met SSRI's zijn aangetoond dient zolpidem met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve verschijnselen vertonen. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt dient de laagst mogelijke hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst samenhangend met depressie (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt).

Pre-existente depressie kan zich ontpoppen tijdens het gebruik van zolpidem. Omdat slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, dient de patiënt te worden ge-reëvalueerd als de slapeloosheid blijft bestaan.

Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten dienen onder streng toezicht te staan wanneer zij zolpidem gebruiken aangezien het gevaar bestaat van gewenning en psychische afhankelijkheid.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. De sedatieve werking kan verhoogd worden wanneer het middel in combinatie met alcohol wordt gebruikt. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Remmers van het CZS

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer Zolpidemtartraat PCH gebruikt wordt in combinatie met andere remmers van het CZS (zie rubriek 4.4).

Verhoging van de centrale depressieve werking kan ontstaan bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, spierverslappers, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sederende antihistaminica (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zolpidem met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid (zie rubriek 4.4 en 4.7). Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen.

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Zolpidemtartraat PCH met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig toedienen van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Bij narcotische analgetica kan ook een verhoging van euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

CYP450 remmers en inductoren

Zolpidem wordt *in vitro* gemetaboliseerd door een aantal enzymen van de cytochroom P450-familie. Het voornaamste enzym is CYP3A4 met gedeeltelijke medewerking van CYP1A2.

Rifampicine wekt het metabolisme van zolpidem op, hetgeen resulteert in een afname van ongeveer 60% in piekplasmaconcentraties en mogelijk in een verminderde werkzaamheid. Vergelijkbare effecten zijn ook te verwachten met andere sterke opwekkers van de cytochroom P450-enzymen zoals carbamazepine, fenytoïne en Sint-Janskruid. Gelijktijdige toediening met Sint-Janskruid kan de spiegels van zolpidem in het bloed verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Middelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder CYP3A4) kunnen de plasmaconcentraties doen

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 8

toenemen en de werking van zolpidem versterken.

Wanneer zolpidem echter wordt toegediend met itraconazol (CYP3A4 remmer) zijn de farmacokinetische en farmacodynamische effecten niet significant anders. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, verlengt de halfwaardetijd van zolpidem. De totale blootstelling aan zolpidem werd met 83% verhoogd en de schijnbare orale klaring werd verlaagd. Het is niet nodig om een routinematige dosisaanpassing uit te voeren, maar de patiënt moet geïnformeerd worden over de potentiële verhoging van het sedatieve effect wanneer ketoconazol en zolpidem gelijktijdig worden gebruikt. Verlaging van de zolpidemdosis kan overwogen worden als een behandeling met ketoconazol wordt gestart.

Het gelijktijdig toedienen van ciprofloxacin kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Andere geneesmiddelen

Er werden geen significante farmacokinetische interacties opgemerkt wanneer zolpidem werd toegediend met warfarine, haloperidol, chloorpromazine, digoxine of ranitidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Indien zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient zij gewaarschuwd te worden om contact met haar arts op te nemen over het beëindigen van het gebruik indien zij van plan is zwanger te worden of vermoedt dat ze zwanger is.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zolpidem bij zwangere vrouwen.

Zolpidem passeert de placenta.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Voor benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen heeft een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) verzameld uit cohortstudies heeft geen bewijs geleverd van het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Bepaalde case-control-studies rapporteerden echter een verhoogde incidentie van gespleten lip en gehemelte door het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

toediening van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Toediening van zolpidem tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling is in verband gebracht met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, problemen bij het zogen ('Floppy Infant Syndrome') en ademhalingsdepressie, vanwege de farmacologische werking van het middel. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd.

Bij pasgeborenen van moeders die langdurig benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de laatste maanden van de zwangerschap kunnen ten gevolge van het ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid onthoudingsverschijnselen optreden in de postnatale periode. Gepaste monitoring van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

Zolpidem mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerste trimester.

Borstvoeding

Zolpidem gaat in minimale hoeveelheden over in moedermelk. Derhalve dient zolpidem niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven aangezien het effect op de baby's niet is onderzocht.

Vruchtbaarheid

Van zolpidem zijn er geen gegevens over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zolpidem heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bestuurders van voertuigen en mensen die machines bedienen moeten worden gewaarschuwd dat, net als met andere hypnotica, er een mogelijk risico kan zijn op sufheid, een vertraagd reactievermogen, duizeligheid, slaperigheid, wazig/dubbel zien en een verminderde alertheid en rijvaardigheid de ochtend na de behandeling (zie rubriek 4.8). Om dit risico tot een minimum te beperken, wordt een rustperiode van minstens 8 uur aanbevolen tussen de inname van zolpidem en het rijden met een voertuig, het bedienen van machines en het werken op hoogtes.

Een verminderde rijvaardigheid en gedrag zoals slapend autorijden hebben zich voorgedaan wanneer zolpidem als monotherapie werd gebruikt in therapeutische doses.

Bovendien vergroot de gelijktijdige toediening van zolpidem met alcohol en andere onderdrukkers van het CZS het risico op dergelijk gedrag (zie rubriek 4.4 en 4.5). De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze geen alcohol of andere psychoactieve stoffen mogen gebruiken wanneer ze zolpidem nemen.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid overdag, afgevlakt gevoel, verminderde alertheid, verwarring, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbelzien zijn allen bijwerkingen die voornamelijk optreden bij het begin van de behandeling en meestal verdwijnen na herhaald gebruik. Andere bijwerkingen zoals gastro-intestinale symptomen, veranderingen in libido en huidreacties zijn ook gemeld.

ZOLPIDENTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van zolpidem, afhankelijk is van de dosis; dit geldt in het bijzonder voor sommige bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel.

De volgende frequentiegegevens vormen de basis voor de evaluatie van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Er zijn aanwijzingen dat er een verband is tussen de dosis en het optreden van bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van zolpidemtartraat, met name voor bepaalde bijwerkingen met betrekking tot het CZS en het maagdarmstelsel.

Deze bijwerkingen treden het meest op bij oudere patiënten.

Deze effecten lijken samen te hangen met individuele gevoeligheid en komen vaker voor binnen het uur volgend op de inname van het medicijn als de patiënt niet naar bed gaat of niet meteen slaapt (zie rubriek 4.2).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: angioneurotisch oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: eetluststoornis.

Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties³, agitatie³, nachtmerries³, depressie² (zie rubriek 4.4).

Soms: verwardheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, agressie, somnambulisme (zie rubriek 4.4), euforische stemming, parasomnie (zie rubriek 4.4).

Zelden: veranderingen in libido.

Zeer zelden: wanen, afhankelijkheid⁴.

Niet bekend: misbruik⁴, paradoxale geneesmiddelreacties³, abnormaal gedrag³, psychose³, delirium (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: somnolentie, sufheid gedurende de volgende dag, afgevlakte emoties, verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, verergerde slapeloosheid, cognitieve aandoeningen¹, geheugenverlies¹.

Soms: paresthesie, tremor, aandachtsstoornissen, spraakstoornissen.

Niet bekend: verminderd niveau van bewustzijn.

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 11

Oogaandoeningen

Soms: diplopie, wazig zien.

Zeer zelden: visuele beperking.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: onderdrukte ademhaling (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen.

Zelden: hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, pruritus, hyperhidrose.

Zelden: urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: rugpijn.

Soms: artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn, spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: moeheid.

Zelden: stoornis bij het lopen.

Niet bekend: geneesmiddeltolerantie, valincidenten (voornamelijk bij oudere patiënten en wanneer zolpidemtartraat niet is ingenomen zoals aanbevolen).

¹ *Amnesie*

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico hierop toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

² *Depressie*

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen (zie rubriek 4.4).

³ *Psychiatrische en 'paradoxale' reacties*

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen,

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 12

nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties tamelijk ernstig zijn. De kans op deze reacties is groter bij ouderen.

⁴ Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of 'rebound'-verschijnselen (zie rubriek 4.4.). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld bij drugsverslaafden die verslaafd zijn aan verschillende drugs.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering met alleen zolpidem of met andere CZS-depressieve middelen (inclusief alcohol), zijn een vermindering van het bewustzijn tot coma, maar ook ernstigere symptomen, waaronder met een fatale afloop, gemeld.

Individuele personen zijn volledig hersteld na overdoseringen tot 400 mg zolpidem, dat wil zeggen 40 maal de aanbevolen dosering.

Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. Eventueel dient onmiddellijk maagspoeling te worden toegepast. Intraveneuze vloeistoffen dienen zo nodig te worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen voordeel biedt, kan geactiveerde kool worden gegeven om de absorptie te verminderen. Bewaking van respiratoire en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Sederende middelen dienen niet toegediend te worden, zelfs indien opwinding zich voordoet.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen.

Toediening van flumazenil kan bijdragen tot het tot uiting komen van neurologische symptomen (convulsies). Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, dient men erop bedacht te zijn dat verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen.

Vanwege het hoge verdelingsvolume en eiwitbinding van zolpidem zijn hemodialyse en geforceerde diurese geen doeltreffende maatregelen. Hemodialysestudies bij patiënten met nierfalen die therapeutische doses ontvingen hebben aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 13

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: slaapmiddelen en kalmerende middelen, benzodiazepine verwante medicijnen, ATC-code: NO5C FO2.

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepine-achtige slaapinducerende stof. In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat het sederende effecten vertoonde bij lagere doseringen dan die nodig waren om anticonvulsieve, spierrelaxerende of anxiolytische effecten te verkrijgen. Deze effecten zijn gerelateerd aan een specifieke agonistische werking op centrale receptoren die behoren tot het "GABA-omega (BZ1 & BZ2) macromoleculaire receptor" complex, dat het openen van het chloride-ionkanaal moduleert. Zolpidem werkt voornamelijk op de omega (BZ1) receptor subtypes. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Uit de gerandomiseerde onderzoeken kwam enkel overtuigend bewijs naar voren van de werkzaamheid van 10 mg zolpidem.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 462 niet-bejaarde, gezonde vrijwilligers met slapeloosheid van voorbijgaande aard, verminderde zolpidem 10 mg de gemiddelde tijd tot het in slaap vallen met 10 minuten in vergelijking met placebo. Voor 5 mg zolpidem was dat 3 minuten.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 114 niet-bejaarde patiënten met chronische slapeloosheid verminderde zolpidem 10 mg de gemiddelde tijd tot het in slaap vallen met 30 minuten in vergelijking met placebo. Voor 5 mg zolpidem was dat 15 minuten.

Bij sommige patiënten kon een lagere dosis van 5 mg werkzaam zijn.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en effectiviteit van zolpidem zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de 18 jaar. Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 201 patiënten (in de leeftijd van 6 tot 17 jaar) die aan slapeloosheid lijdten geassocieerd met "attention deficit hyperactivity disorder" (ADHD) kan de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) in vergelijking met placebo niet bewijzen. Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen zijn de meest frequente, uit de behandeling voorkomende bijwerkingen bij zolpidem versus placebo. Deze bijwerkingen omvatten duizeligheid (23,5% vs. 1,5%), hoofdpijn (12,5% vs. 9,2%) en hallucinaties (7,4% vs. 0%) (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd, terwijl de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. De therapeutische plasmaspiegel ligt tussen 80 en 200 ng/ml. De

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten tot drie uur na toediening.
De interindividuele variabiliteit is hoog (CV% van AUC is 60-70% en voor C_{max} 40-50%).

Distributie

Het verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg bij ouderen.
De plasma-eiwitbinding bedraagt tot 92%. Het "first-pass" metabolisme door de lever bedraagt maximaal ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet gewijzigd wordt. Dit duidt op het ontbreken van competitie tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is kort met een gemiddelde van 2,4 uur en een werkingsduur van maximaal 6 uur.

Alle metabolieten zijn farmacologisch inactief en worden uitgescheiden in urine (56%) en in feces (37%).

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

De klaring bedraagt ongeveer 300 ml/min.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een matige vermindering van de klaring waargenomen (onafhankelijk van een eventuele dialyse). De andere farmacokinetische parameters blijven onveranderd.

Bij oudere patiënten is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd.

Bij oudere patiënten is een verminderde klaring waargenomen van ongeveer 100 ml/min. In een patiëntengroep van ongeveer 81-95 jaar oud is de maximale plasmaconcentratie toegenomen met ongeveer 80% zonder een significante verhoging van de halfwaardetijd (ongeveer 3 uur).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie was de biologische beschikbaarheid van zolpidem gestegen met 80% en de halfwaardetijd gestegen van 2,4 uur in gezonde individuen tot 9,9 uur in patiënten met een verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met levercirrose werd een vijfvoudige toename in de AUC en een drievoudige toename van de halfwaardetijd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden enkel waargenomen bij doseringen die ruim boven de maximale humane blootstellingsniveaus lagen en hebben derhalve weinig betekenis voor het klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Type A natriumzetmeelglycolaat

Magnesiumstearaat

Hypromellose

Omhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Kartonnen doosjes met PVC/PE/PVDC/Al of PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen met 4, 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30 en 100 tabletten. HDPE tablettencontainers met 30, 100 of 500 tabletten, afgesloten met een kindveilige PP sluiting.

Eenheidsafleververpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al of PVC/PVDC/Al) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ZOLPIDEMTARTRAAAT 10 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2023

Bladzijde : 16

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25353

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2001

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 november 2023

1123.15v.LD